

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

## 10) 生体機能への影響に関する試験

オリサストロビンにおける薬理試験

(資料 21)

試験機関：(財) 残留農業研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：

### 1) マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

#### ① マウスの一般状態及び体重

供試動物：ICR 系 SPF マウス，6 週齢，体重 雄 30.5～33.9 g 雌 21.5～25.5 g，  
1 群雌雄各 3 匹

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ，0，128，320，800，2000 mg/kg の用量  
で経口投与し，投与直前，投与 15 分後，1，6 時間後，1，2，3，7 日後に Irwin  
の方法に従って一般状態を観察した。

体重は，投与直前，投与 1，2，3，7 日後に測定した。

結 果：2000 mg/kg 投与群において雌雄に呼吸数の減少，雄に自発運動の低下，よろめ  
き歩調がみられた。これらの症状は，投与後 15 分以降に発現した。2000 mg/kg  
投与群の雄マウス 3 例中 1 例が投与後 1 時間から 6 時間の間に死亡した。試験  
終了まで生存した雌雄マウスの異常症状は，投与後 1 日以内に正常に回復した。  
また，雌雄マウスとも体重には検体投与によると考えられる明確な変化は認め  
られなかった。

#### ② ラットの一般状態及び体重

供試動物：SD 系 SPF ラット (IGS)，6 週齢，体重 雄 194～220 g，1 群雄 5 匹

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ，0，320，800，2000 mg/kg の用量で経口  
投与し，投与 1 日前，投与 1，6 時間後，1，2，3，7 日後に Irwin の方法に従  
って一般状態を観察した。

体重は，投与 1 日前，投与 1，2，3，7 日後に測定した。

結 果：800 mg/kg 以上の投与群において投与 6 時間後にのみ下痢の発現が認められた。  
2000 mg/kg 投与群の 5 例中 2 例が投与後 1 時間から 1 日の間に死亡した。

体重は，2000 mg/kg 投与群において投与後 1 日から 3 日にかけて有意な増加抑  
制が認められた。この増加抑制は投与後 7 日には正常に回復した。体重変化を  
次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

雄ラットの体重 (g)

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間			
		1日	2日	3日	7日
0	207	216	226	233	263
320	214	218	234	240	276
800	206	208	213	227	257
2000	200	199*	201**	200**	247

Dunnett の多重比較検定 \*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$

③マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

供試動物：ICR系 SPF マウス，6週齢，体重 雄 29.2~35.1 g，1群雄 8匹

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ，0，51.2，128，320，800，2000 mg/kg を経口投与し，その 1 時間後にヘキソバルビタール 100 mg/kg を皮下投与して睡眠時間（正向反射の消失から回復までの時間）を測定した。

結果：

投与量 (mg/kg)	平均睡眠時間	
	(分)	(%)
0	62	100
51.2	62	100
128	90*	145
320	112**	181
800	131**	211
2000	>260**	>419

Steel の多重比較検定 \*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$

2000 mg/kg 投与群の 8 例中 1 例がヘキソバルビタール投与前に死亡した。睡眠時間は，128 mg/kg 以上の投与群で用量に依存した有意な延長を示した。2000 mg/kg 投与群では対照群に比べて 4 倍以上の延長が認められた。

④ラットの体温に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット (IGS)，6週齢，体重 雄 194~220 g，1群雄 5匹

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ，0，320，800，2000 mg/kg を経口投与し，投与 1 日前，投与 1，6 時間後，1，2，3，7 日後に直腸温を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

結 果：2000 mg/kg 投与群の投与後 6 時間にのみ有意な体温低下が認められた。

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間					
		1 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	7 日
0	38.2	38.4	37.9	38.2	38.2	38.1	38.2
320	38.1	38.3	37.9	38.1	38.2	38.1	38.2
800	38.2	38.1	37.7	38.0	38.1	38.3	38.2
2000	38.1	38.0	36.1**	38.0	38.1	38.0	38.2

Dunnett の多重比較検定 \*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$

## 2) ラットの循環器系に対する作用

### ①無麻酔ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物：SD 系 SPF ラット (IGS), 6 週齢, 体重 雄 188~206 g, 1 群雄 5 匹

投与方法：検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁させ, 0, 320, 800, 2000 mg/kg を経口投与し, 投与 1 日前, 投与 1, 6 時間後, 1, 2, 3, 7 日後に無麻酔下で最高血圧及び心拍数を測定した。Dunnett の多重比較検定で検定した。

結 果：2000 mg/kg 投与群の 5 例中 1 例が投与後 2 日から 3 日の間に死亡した。最高血圧及び心拍数に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

項目	投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間					
			1 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	7 日
血圧 (mmHg)	0	125	119	119	121	125	128	126
	320	123	125	117	121	124	129	136
	800	127	122	118	120	121	127	135
	2000	129	125	118	120	126	126	137
心拍数 (拍動数/分)	0	466	447	458	451	443	430	425
	320	441	438	446	429	421	411	414
	800	444	449	440	427	427	409	420
	2000	467	474	460	451	444	429	425

Dunnett の多重比較検定：有意差なし

## 3) ラットの自律神経系に対する作用

### ①ラットの瞳孔径に対する作用

供試動物：SD 系 SPF ラット (IGS), 6 週齢, 体重 雄 194~220 g, 1 群雄 5 匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0, 320, 800, 2000 mg/kg を経口投与し、投与 1 日前、投与 1, 6 時間後、1, 2, 3, 7 日後に瞳孔径を測定した。Dunnett の多重比較検定で検定した。

結果：瞳孔径に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

項目	投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間					
			1 時間	6 時間	1 日	2 日	3 日	7 日
瞳孔径 (mm)	0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0
	320	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0
	800	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0
	2000	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9

#### 4) マウスの消化器に対する作用

##### ① マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物：ICR 系 SPF マウス、6 週齢、体重 雄 28.3~35.9 g、1 群雄 8 匹

投与方法：検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000 mg/kg を経口投与し、投与 1 時間後に炭末懸濁液を経口投与した。炭末液投与 30 分後にマウスを屠殺し、小腸を摘出して炭末移動距離の比率(%)を求めた。

結果：2000 mg/kg 投与群の 8 例中 3 例が炭末投与前に死亡した。しかしながら炭末輸送能に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。320 mg/kg 投与群に統計学的有意差が認められたが、明確な用量依存性がみられないことから偶発的な結果であると思われた。

投与量 (mg/kg)	平均炭末移動率	
	(%)	対照群に対する%
0	79	100
20.5	74	94
51.2	87	110
128	90	114
320	93*	118
800	73	92
2000	64	81

Dunnett の多重比較検定 \*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

## 5) ラットの骨格筋に対する作用

### ① ラットの握力に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット (IGS), 6 週齢, 体重 雄 194~220 g, 1 群雄 5 匹

投与方法：検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁させ, 0, 320, 800, 2000 mg/kg を経口投与し, 投与 1 日前, 投与 1, 6 時間後, 1, 2, 3, 7 日後に握力を測定した。

結果：握力に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

## 6) ラットの腎機能に対する作用

### ① ラットの尿量, 尿中電解質排泄量, 浸透圧, pH, 潜血, 蛋白質, ケトン体, グルコースに対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット (IGS), 6 週齢, 体重 雄 168~196 g, 1 群雄 5 匹

投与方法：検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁させ, 0, 128, 320, 800, 2000 mg/kg を経口投与し, その 3.5 時間後から生理食塩水 (25 ml/kg) を 30 分おきに 2 回経口投与し, 2 回目の投与直後 (検体投与 4 時間後) から 7 時間後まで 3 時間の尿を採取して腎機能を検査した。パラメータとして尿量, 尿中電解質 (Na, K, Cl) 排泄量及び濃度, 浸透圧, pH, 潜血, 蛋白質, ケトン体, グルコース量を測定した。

結果：統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

投与量 mg/kg	尿量 ml	Na		Cl	
		( $\mu$ Eq)	( $\mu$ Eq/l)	( $\mu$ Eq)	( $\mu$ Eq/l)
0	2.7	201	73.4	434	169.0
128	2.3	156	69.5	305	159.4
320	1.0*	59*	59.5	139**	164.4
800	1.6	109	74.6	178**	128.1
2000	0.7	116	165.2	94	134.0

Dunnett の多重比較検定 \*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$

2000 mg/kg 投与群の 5 例中 4 例が採尿中に死亡した。320 mg/kg 以上の用量群において尿量, 尿中 Na, Cl 排泄量の減少が用量に依存して認められた。尿中 Na, Cl 濃度には変化がみられなかったことから, 尿中 Na, Cl 排泄量の減少は尿量減少に起因するものと考えられた。

以上の結果から, 本剤はマウスに対して, 2000 mg/kg 投与群に軽度の抑制性症状が発現し, 死亡も認められた。さらに, ヘキソバルピタール睡眠時間は 128 mg/kg 以上の投与群で延長されたが, 小腸炭末輸送能に明確な変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

一方ラットでは 800 mg/kg 以上の投与群に下痢が発現し、2000 mg/kg 投与群に体重増加抑制、体温低下および死亡が認められた。さらに、320 mg/kg 以上の投与群に尿量の減少に伴い尿中 Na、Cl 排泄量の減少も認められた。しかしながら、血圧、心拍数、瞳孔径、握力に明確な変化はみられなかった。

本試験の結果ならびに急性毒性試験の結果から、本剤によって急性中毒が発現する可能性は低いと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

オリサストロビンの生体機能影響試験の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin 法] (雌雄マウス)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 128, 320, 800, 2000	3	2000	800	呼吸数の減少、自発運動の低下、よろめき歩調がみられ、雄マウス1例が死亡した。
一般状態 [Irwin 法] (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 320, 800, 2000	5	800	320	下痢がみられた。2000mg/kg では2例の死亡、その他体重増加抑制がみられた。
ヘキソバルビタール 睡眠 (雄マウス)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	8	128	51.2	睡眠時間の延長がみられた。2000mg/kg ではヘキソバルビタール投与前に1例死亡した。
体温 (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 320, 800, 2000	5	2000	800	6時間後に体温低下がみられた。
循環器系 血圧、心拍数 (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 320, 800, 2000	5	2000	800	2000 mg/kg で1例死亡がみられた。その他は検体投与による影響はみられなかった。
自律神経系 瞳孔径 (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 320, 800, 2000	5	—	2000	検体投与による影響はみられなかった。
消化器 炭末輸送能 (雄マウス)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000	8	2000	800	炭末投与前に3例死亡した。その他検体投与による影響はみられなかった。
骨格筋 握力 (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 320, 800, 2000	5	—	2000	検体投与による影響はみられなかった。
腎機能 尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白質、ケトン体、グルコース (雄ラット)	経口 (1%Tween80 水溶液)	0, 128, 320, 800, 2000	5	320	128	2000mg/kg では採尿中に4例が死亡した。320mg/kg 以上で尿量が減少し、それに起因すると考えられる尿中 Na、Cl 排泄量が減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

## 11) その他

### 11-1) ラットにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験

(資料 22)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Wistar Rj:WI ラット, 1 群雄各 8 匹, 開始 11-14 週齢

試験開始時体重範囲 (雄; 391-420g)

試験目的：ラットの 90 日及び 24 カ月反復経口投与試験の高用量群において十二指腸粘膜上皮細胞に増殖性病変が観察されたところから, 検体投与が粘膜上皮細胞の増殖活性に及ぼす影響を検査した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の成績から、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験において十二指腸粘膜上皮に絨毛長増加を伴う壁肥厚が観察された 2500ppm 群では、細胞増殖活性が有意に増加したが、100ppm 以下の投与群には異常はなかった。したがって、本検体投与による十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性に明らかな閾値のあることが明らかであった。また、この細胞増殖活性は投与を中止することで回復することも確かめられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-2) マウスにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験

(資料 23 )

試験機関 : BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2002 年

検体純度 :

供試動物 : C57BL/6J Rj マウス, 1 群雄各 8 匹, 開始 11-14 週齢

試験開始時体重範囲 (雄 : 25.4-27.5g.)

試験目的 : マウスの 90 日間用量設定試験及び 18 カ月間発がん性試験の高用量群において十二指腸粘膜肥厚あるいは上皮細胞の増殖性病変が観察されたところから, 検体投与が粘膜上皮細胞の増殖活性に及ぼす影響を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の成績から、マウスの発がん性試験において十二指腸粘膜上皮の肥厚及び腺癌が観察された2000ppm 群では、細胞増殖活性が有意に増加したが、100ppm 以下の投与群には異常はなかった。したがって、本検体投与による十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性には明らかな閾値のあることが明らかであった。また、この細胞増殖活性は投与を中止することで回復することも確かめられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-3) ラットにおけるメカニズム試験（血清及び尿中鉄分析）

（資料 24）

試験機関：BASF 毒性研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Wistar Rj:WI ラット， 1 群雄各 5 匹， 開始 8-9 週齢

試験開始時体重範囲（雄：223-243g）

試験目的：マウス発がん性試験（資料 12）およびラットの 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 8）並びに慢性毒性／発がん性併合試験（資料番号 11）において，中ないし高投与群の雌雄で十二指腸粘膜上皮に絨毛の伸長を伴う壁肥厚が観察された。

鉄

は主として十二指腸から吸収されるが，検体投与により血中から鉄が失われることで十二指腸における鉄吸収要求が高まり，その結果十二指腸に前記変化が生じたものと推察した。本試験はその推察を検証する目的で，検体投与後の血清及び尿中鉄濃度と，血清におけるトランスフェリン濃度及び不飽和鉄結合能を測定したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の成績から、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験において十二指腸粘膜上皮に絨毛の伸長を伴う壁肥厚が観察された 2500ppm 群では、血清中鉄濃度の減少、不飽和鉄結合能とトランスフェリン濃度の増加が観察され、血清中鉄濃度が投与初期から著しく低下したことは明らかである。そのため十二指腸における鉄吸収への要求が高まり、結果的に上皮細胞の増殖活性が亢進し絨毛の伸長がもたらされたと考えられる。しかし、100ppm 群では異常がなかったところから、本変化には用量依存性が見られ無毒性量（NOAEL）は 100ppm と判断できる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

#### 11-4) ラットにおける甲状腺ホルモンへの影響試験

(資料 31)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系 Rj:WI (SPF Han)ラット，1 群雌雄各 5 匹，開始 13 週齢

試験開始時体重範囲 (雄：460-532g，雌：235-307g)

試験目的：ラットの 24 ヶ月慢性毒性/発がん性併合試験 (資料番号 11) において 2500ppm 群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加したが、同時に肝臓重量増加が観察されたところから、その原因として、肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進に引き続く下垂体-甲状腺ネガティブフィードバック機構の活性化が推察された。これを確認するため、  
甲状腺ホルモン並びに下垂体の甲状腺刺激ホルモンへの  
影響を  
検証した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の成績から、検体を飼料中濃度 2500ppm で雄において、血清サイロキシン (T<sub>4</sub>) 濃度が減少し、同時に肝臓と甲状腺重量の有意な増加が観察された。このことは、肝臓において甲状腺ホルモンの代謝が亢進し、下垂体-甲状腺ネガティブフィードバック機構の活性化が生じたことを示唆していた。一方、同群雌では 500ppm 以上の投与群で肝臓重量が増加したものの甲状腺重量の増加は認められず、かつ、血清ホルモンにも対照群との差はみられなかった。これらの結果は、雌では肝臓における甲状腺ホルモン代謝が下垂体-甲状腺ネガティブフィードバック機構を活性化するほどには亢進せず、そのため甲状腺重量にも影響しなかったことを示している。500ppm 群では、ホルモン濃度に異常はなかったが、雌で肝重量が増加し、雄で甲状腺重量が増加した。全ての所見は 4 週間の回復期間により完全に回復した。

100ppm 群 (雄 5.3 mg/kg /日 , 雌 6.4mg/kg /日) では検体投与による影響は認められず、無作用量 (NOEL) であった。

これらの結果は肝臓の薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン分解が雌に比し雄でより強かったことを示唆しており、慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺腺腫が雄の 2500ppm 群でのみ認められた結果と一致している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-5) ラットにおける4ヵ月混餌投与による甲状腺機能試験(ホルモン及びS-期反応)

(資料 33)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系 Rj:WI (SPF Han) ラット，1 群雌雄各 10 匹，試験開始時約 13 週齢  
試験開始時体重範囲 (雄：407.0～477.0g，雌：233.1～286.1g)

試験目的：Wistar 系ラットの甲状腺機能に対する被験物質の影響を調べるために実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する甲状腺ホルモン及び甲状腺における細胞増殖並びにアポトーシスへの影響として、多くの測定時期で 2500ppm 群雄の血清中チロキシン(T4)濃度の軽度減少、及び試験終了時における 2500ppm 群雌雄の血清中甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度の軽度増加が認められた。T4 濃度の変化は、肝臓ミクロソーム酵素系の誘起が原因であると考えられる。血清中トリヨードチロニン(T3)濃度には投与関連性のある変化は認められなかった。甲状腺における細胞増殖(S 期反応)は、2500ppm 群雌雄で増加した。アポトーシスは観察されなかった。

500ppm 群で認められた影響は、雄で摂餌量の軽度減少及び有意差のみられない甲状腺重量の増加のみであった。

100ppm 群(雄 ; 4.8mg/kg 体重/日, 雌 ; 6.1mg/kg 体重/日)では、検体投与による影響はみられず、無作用量(NOEL)であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-6) ラットに対する BAS 520 F の混餌投与における甲状腺機能試験（過塩素酸塩負荷試験）  
(資料 34)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

プロピルチオウラシル (PTU) : 99.6%

フェノバルビタールナトリウム塩 (PB) : >99%

供試動物：Wistar 系ラット (CrI Glx Br I Han:WI)、1 群雄各 6 匹、投与開始時 41-43 日齢、体重範囲  
132.3~162.1 g

投与期間：7 日間 (2003 年 07 月 16 日~2003 年 07 月 23 日)

試験目的：本試験は、BAS 520F を反復経口投与したときに観察された甲状腺への作用が、直接的  
作用か、肝臓を介した間接的作用であるかを調べるために、直接的作用を有するプロ  
ピルチオウラシル、間接的作用を有するフェノバルビタールを用いて検討した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上、BAS 520 F、PTU及びPBを 反復投与し、放射性<sup>125</sup>Iを 投与 後、生理食塩水に溶解した過塩素酸カリウム又は生理食塩水を 投与した。 後に動物を屠殺して血液を採取し、直ちに、甲状腺を摘出して重量を測定し、<sup>125</sup>Iの取込を測定した。

その結果、BAS 520FはPB投与の成績に類似しており、投与により甲状腺重量が軽度に増加し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

た。甲状腺における<sup>125</sup>Iの取込は同時対照群に比し高くヨード有機化の亢進を示していた。過塩素酸塩投与後、甲状腺における<sup>125</sup>Iの取込はBAS520F及びPBともに増加した。<sup>125</sup>I放出はBAS 520Fでは有意ではなかったが、PBでは有意であった。

PTU は甲状腺重量が有意に増加した。甲状腺における<sup>125</sup>Iの取込は同時対照群に比し顕著に低下し、過塩素酸塩投与後の<sup>125</sup>I放出が有意に増加した。これは、ヨード有機化阻害により増加したフリーのヨードが過塩素酸塩と置換して放出されたためであり、PTUの甲状腺機能への直接作用を示している。

これらの結果は、甲状腺機能への影響がBAS 520FはPTUと異なり、PBと同様に肝酵素誘導を介した間接的作用であることを示している。この作用はPBがBAS 520Fより顕著であることを示している。

従って、BAS 520 Fの作用は甲状腺機能抑制への直接作用ではなく、PBと同様にホルモンの恒常性を修飾することによる肝酵素誘導を介した間接的作用であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-7) ラットにおける 混餌経口投与による肝臓薬物代謝酵素誘導 (資料 35)

試験機関：BASF毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット[Rj: WI (SPF Han)]、1群雌雄各5匹、投与開始時雄42日齢、雌43日齢、体重範囲(198.0~236.3g；雌170.7~188.1g)

試験目的：本試験は、混餌反復投与による被験物質の肝臓薬物代謝酵素誘導を検査するため実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 混餌投与による肝薬物代謝酵素誘導試験  
における影響として、2500 ppm群において摂餌量と体重が減少し、肝臓の絶対及び相対

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

重量が増加した。投与群の雌でのみpNP-GTが軽度増加したが、この活性亢進の生物学的意義は不明である。これ以外に試験したグルクロン酸転移酵素活性に有意な影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-8) ラットにおける 混餌投与免疫毒性試験

(資料 36)

試験機関 : (財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 2003年

検体純度 :

試験動物 : Wistar系(Crj:Wistar)ラット、1群雄16匹、試験開始時 6週齢、

試験開始時体重範囲 : 189~207 g



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上のように、本試験で胸腺のリンパ球サブセットの各細胞集団に若干の影響が認められたものの、末梢の代表的リンパ系組織である脾臓のリンパ球サブセット各細胞集団への影響はみられず、免疫毒性作用の重要な評価指標となる免疫グロブリン M 抗体価に対する毒性作用も認められなかった。従って、検体投与に起因する免疫毒性作用はないと判断された。

一方、陽性対照 (CP 投与) 群では、脾臓重量の減少、脾臓細胞数の減少、脾臓の T 細胞と B 細胞の減少並びに抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価が減少し、明瞭な免疫抑制反応が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-9) Wistar 系ラット雄における 鉄欠乏飼料投与並びに 回復試験  
(資料 37)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 2004 年

試験の目的： 鉄欠乏飼料をラットに投与し、鉄欠乏の十二指腸に及ぼす影響について検討すること。さらに、対照飼料のみ 給餌して飼育し、影響の回復性について検討することであった。

供試動物： Wistar 系ラット [Rj:WI (SPF Han)]、1 群雄各 6 匹、投与開始時約 6 週齢、体重 210 ~ 232g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上、鉄欠乏飼料を 投与し、その後、対照飼料のみ 給餌して十二指腸への影響を検討した結果、鉄欠乏飼料により血清鉄の著減がみられ、小球性低色素性貧血がみられた。過形成を伴う十二指腸の重量及び粘膜の面積の増加は血清鉄減少に対する適応反応であると考えられる。 回復期間中に血液学的検査結果及び血清鉄濃度は正常の範囲に復したが、病理組織学的所見は完全には回復していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-10) Wistar 系ラット雄における BAS 520 F 混餌経口投与及び回復試験 (資料 38)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年： 2004 年

試験目的： 検体を 2、4、7 日間混餌投与し、検体の十二指腸への影響を確認し、その後基礎飼料で飼育したときの回復性について検討する。

検体純度：

試験動物： Wistar 系[Rj:WI (SPF Han)]ラット、1 群雄 6 匹、投与開始時約 7 週齢、平均体重約 237 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

2500ppm を投与 後には有意な血清鉄濃度の低下、十二指腸の細胞増殖活性及び粘膜面積の増加がみられ、十二指腸重量の増加を伴っていた。病理組織学的にも投与群では発生頻度は高いものの対照群にも認められると同様の単純過形成が認められた。これらの症状は休薬により回復し、回復 14 日以降にはほぼ完全に回復すると考えられる。

100ppm 群では検体投与の影響は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-11) Wistar 系ラット雄における消化管外鉄投与後

BAS 520 F 飼料混入投与用量設定試験

(資料 39)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[非 GLP]

報告書作成年： 2004 年

試験目的： 今後実施するメカニズム試験のために検体及び鉄錯体の用量を設定することである。

検体純度：

投与飼料： 鉄欠乏飼料  
対照飼料

試験動物： Wistar 系[Rj:WI (SPF Han)]ラット、1 群雄 5 匹、投与開始時約 6 週齢、各群の平均  
体重約 261~268 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

鉄錯体を、  
の混餌を  
た。検体を  
は統計学的に有意に減少した。鉄錯体投与  
濃度の減少はみられなかった。しかし、十二指腸重量の増加がみられた。血清鉄濃度から、今後の鉄錯体の用量として 30mg/kg で十分と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-12) Wistar 系ラット雄における 5 週間鉄欠乏飼料投与および鉄同時筋注投与試験 (資料 40)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[非 GLP]

報告書作成年： 2004 年

試験の目的：鉄欠乏飼料を摂取させたラットにおける十二指腸への影響、さらに、鉄欠乏飼料投与により惹起された十二指腸への影響が鉄錯体の筋注投与で抑制できるか否か検討した。

供試動物： Wistar 系ラット[Rj:WI (SPF Han)]、1 群雄各 6 匹、投与開始時約 6 週齢、平均体重約 220g

飼料中の鉄含有量：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

以上より、鉄欠乏飼料を 摂取させ、同時に 鉄を補給した時、血清鉄濃度は鉄の補給後顕著に増加し、補給 後にはほぼ正常に復した。十二指腸の重量及び細胞増殖も対照飼料群と差がなく、鉄の 投与は鉄欠乏に由来する影響を防ぐことができることを示している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-13) Wistar 系ラット雄における 鉄欠乏飼料投与および

BAS 520 F 投与試験-糞中鉄排泄量

(資料 41)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[非 GLP]

報告書作成年： 2004 年

試験目的： ラットに鉄欠乏飼料又は対照飼料を 摂取させた後、検体を含む混餌を  
試験終了時まで投与し、糞中における鉄の排泄量を調べることであった。

検体純度：

投与飼料： 鉄欠乏飼料

対照飼料

試験動物： Wistar 系[Rj:WI (SPF Han)]ラット、1 群雄 6 匹、投与開始時約 6 週齢、各群の平均  
体重約 212~215g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

鉄欠乏飼料又は対照飼料を 摂取させた後、検体を含む混餌を  
試験 終了時まで投与した結果、鉄欠乏飼料の投与により糞中の鉄含有量は顕著  
に低下し、対照飼料の場合の約4~5%となった。しかし、検体 2500ppm を投与により、  
糞中の鉄含有量は増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

11-14) BAS 520 F 投与雄ラットにおける胆汁中铁排泄試験

(資料 42)

試験機関： BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[非 GLP]

報告書作成年： 2004 年

試験目的： 検体を単回投与後、胆汁への鉄の排泄について検討する。

検体純度：

試験動物： Wistar 系[Rj:WI (SPF Han)]ラット、1 群雄 2 匹、

試験期間：

投与方法： BAS 520 F を 0.5%カルボキシメチルセルロースに溶解して 0 及び 150 mg/kg の用量を 10mL/kg の用量で単回経口投与した。

胆汁の採取：

試験結果：

検体をラットに単回投与した結果、胆汁の排泄量が約 17%増加した。検体投与 15 時間までの胆汁経由の鉄排泄量は、対照群より僅か増加した。24 時間後の胆汁中への累積鉄排泄量は検体投与群と対照群の動物で同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物を用いた毒性試験

### 2-1) 代謝物 F001 (P1C) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 25)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Crj: CD(SD) IGS ラット, 8 週齢,

体重：雌 183~200 g, 雄 259~274 g, 一群 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：200, 400, 800 雄：800
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：800 以上
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	投与 1 時間後から発現 投与 3 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	800

雌雄とも死亡は認められなかった。

中毒症状として雌において、円背位、鎮静、自発運動低下、軟便、鼻吻部の被毛の汚れが認められた。雄では円背位、鎮静、自発運動低下、流涎、軟便が認められた。

剖検所見では、異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

## 2-2) 代謝物 F001 (PIC) の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 26)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [*Salmonella typhimurium*(TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [*Escherichia coli*(WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、標準プレート法及びブレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、試験濃度は最高 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  とした。

実験 1 はプレート法を用いて 20~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度で、実験 2 はブレインキュベーション法を用いて 4~2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度で、何れの実験も各用量 3 枚のプレートを用い、37°C で 48~72 時間培養後、復帰変異コロニー数を計数した。

陽性対照試験及び溶媒対照試験も同時に実施した。

用量設定根拠：

結果： 結果を次頁以降の表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの試験法においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加を起こさなかった。2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の用量で、復帰変異コロニー数に、軽度な減少が認められるものがあった。また、2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の用量で検体の析出が認められた。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン (2-AA), 9-アミノアクリジン (AAC), 4-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO), N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 及び 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン (NOPD) では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本試験条件下における本検体の細菌に対する突然変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表-1 復帰突然変異試験成績 (実験 1, プレート法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	30	107	19	27	11
検 体	20	-	28	100	17	24	9
	100	-	30	101	18	27	10
	500	-	25	108	14	26	9
	2500	-	27 <sup>P</sup>	106 <sup>P</sup>	17 <sup>P</sup>	20 <sup>P</sup>	8 <sup>P</sup>
	5000	-	32 <sup>P</sup>	100 <sup>P</sup>	15 <sup>P</sup>	19 <sup>P</sup>	11 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	1253	931	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	408
NOPD	10	-	NT	NT	NT	786	NT
4-NQO	5.0	-	642	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	32	105	19	35	10
検 体	20	+	28	107	15	28	7
	100	+	27	100	15	28	9
	500	+	22	95	15	32	9
	2500	+	22 <sup>P</sup>	95 <sup>P</sup>	14 <sup>P</sup>	29 <sup>P</sup>	6 <sup>P</sup>
	5000	+	19 <sup>P</sup>	95 <sup>P</sup>	11 <sup>P</sup>	25 <sup>P</sup>	8 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	773	124	735	101
	60	+	249	NT	NT	NT	NT

数値は3枚のプレートの平均値, <sup>P</sup>:被験物質の析出を認める

NT:試験を行っていない

MNNG:N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, AAC:9-Aminoacridine,

NOPD:4-nitro-o-phenylenediamine, 4-NQO:4-nitroquinoline-N-oxide,

2-AA:2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表-2 復帰突然変異試験成績 (実験 2. プレインキュベーション法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	27	114	17	26	9
検 体	4	-	27	105	16	25	10
	20	-	28	108	17	21	9
	100	-	25	100	15	20	7
	500	-	25	109	16	21	8
	2500	-	27 <sup>P</sup>	105 <sup>P</sup>	14 <sup>P</sup>	15 <sup>P</sup>	5 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	788	718	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	360
NOPD	10	-	NT	NT	NT	750	NT
4-NQO	5.0	-	597	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	32	110	17	32	9
検 体	4	+	24	105	15	29	8
	20	+	26	99	13	30	12
	100	+	26	98	14	28	12
	500	+	25	91	14	26	12
	2500	+	24 <sup>P</sup>	97 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>	27 <sup>P</sup>	12 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	627	113	565	98
	60	+	269	NT	NT	NT	NT

<sup>P</sup>: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, AAC: 9-Aminoacridine,

NOPD: 4-nitro-o-phenylenediamine, 4-NQO: 4-nitroquinoline-N-oxide,

2-AA: 2-aminoanthracene



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

2-3) 代謝物 F033 (P1A) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 27)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Crj: CD(SD) IGS ラット, 8 週齢,

体重：雌 180~203 g, 雄 255~272 g, 一群 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：200, 400, 800 雄：800
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：800 以上
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与 2 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	800

雌雄とも死亡は認められなかった。

中毒症状として雌において、円背位、鎮静、自発運動低下、呼吸緩徐、軟便、肛門周囲部の被毛の汚れが認められた。雄では鎮静、自発運動低下、軟便、肛門周囲部の被毛の汚れが認められた。

剖検所見では、異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

## 2-4) 代謝物 F033 (PIA) の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 28)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [*Salmonella typhimurium*(TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [*Escherichia coli*(WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、標準プレート法及びプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、試験濃度は最高 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  とした。

実験 1 はプレート法を用いて 20~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度で、実験 2 はプレインキュベーション法を用いて 4~2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度で、何れの実験も各用量 3 枚のプレートを用い、37°C で 48~72 時間培養後、復帰変異コロニー数を計数した。

陽性対照試験及び溶媒対照試験も同時に実施した。

用量設定根拠：

結果： 結果を次頁以降の表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの試験法においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加を起さなかった。5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の用量で、復帰変異コロニー数に、軽度な減少が認められるものがあった。また、2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の用量で検体の析出が認められた。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン (2-AA)、9-アミノアクリジン (AAC)、4-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO)、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 及び 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン (NOPD) では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本試験条件下における本検体の細菌に対する突然変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表-1 復帰突然変異試験成績 (実験 1, プレート法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	30	107	19	27	11
検 体	20	-	26	108	17	25	10
	100	-	24	103	18	27	9
	500	-	30	108	17	22	9
	2500	-	29 <sup>P</sup>	105 <sup>P</sup>	16 <sup>P</sup>	24 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>
	5000	-	26 <sup>P</sup>	103 <sup>P</sup>	18 <sup>P</sup>	20 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	1253	931	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	408
NOPD	10	-	NT	NT	NT	786	NT
4-NQO	5.0	-	642	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	32	105	19	35	10
検 体	20	+	28	107	17	29	8
	100	+	27	110	16	34	8
	500	+	29	107	17	31	9
	2500	+	28 <sup>P</sup>	103 <sup>P</sup>	15 <sup>P</sup>	30 <sup>P</sup>	8 <sup>P</sup>
	5000	+	29 <sup>P</sup>	101 <sup>P</sup>	13 <sup>P</sup>	30 <sup>P</sup>	6 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	773	124	735	101
	60	+	249	NT	NT	NT	NT

<sup>P</sup>: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, AAC: 9-Aminoacridine,

NOPD: 4-nitro-o-phenylenediamine, 4-NQO: 4-nitroquinoline-N-oxide,

2-AA: 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表-2 復帰突然変異試験成績 (実験 2, プレインキュベーション法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	27	114	17	26	9
検 体	4	-	24	103	15	25	8
	20	-	27	100	15	24	10
	100	-	24	96	14	18	10
	500	-	25	99	15	20	8
	2500	-	26 <sup>P</sup>	99 <sup>P</sup>	14 <sup>P</sup>	16 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
MNNG	5.0	-	NT	788	718	NT	NT
AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	360
NOPD	10	-	NT	NT	NT	750	NT
4-NQO	5.0	-	597	NT	NT	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)	0	+	32	110	17	32	9
検 体	4	+	26	107	15	31	9
	20	+	28	100	15	25	10
	100	+	22	105	15	25	10
	500	+	23	93	19	26	9
	2500	+	21 <sup>P</sup>	88 <sup>P</sup>	15 <sup>P</sup>	24 <sup>P</sup>	6 <sup>P</sup>
陽性対照物質							
2-AA	2.5	+	NT	627	113	565	98
	60	+	269	NT	NT	NT	NT

<sup>P</sup>: 被験物質の析出を認める

NT: 試験を行っていない

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, AAC: 9-Aminoacridine,

NOPD: 4-nitro-o-phenylenediamine, 4-NQO: 4-nitroquinoline-N-oxide,

2-AA: 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

2-5) 代謝物 F049 (PIB) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 29)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Crj: CD(SD) IGS ラット, 8 週齢,

体重：雌 180~206 g, 雄 237~266 g, 一群 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌：200, 400, 800 雄：800
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：800 以上
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間*	投与 6 時間後から発現 投与 1 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	800

\* 検体投与に関連する症状

雌雄とも死亡は認められなかった。

中毒症状として雌において軟便が認められた。雄では症状は認められなかった。

上記以外に、投与に関連しないと考えられる症状として低用量群の雌に赤色尿が認められた（投与後 2 日から発現, 投与 4 日後に消失）。

剖検所見では、異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

2-6) 代謝物F049 (P1B) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 30)

試験機関：BASF毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [*Salmonella typhimurium* (TA1535, TA100, TA1537, TA98株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [*Escherichia coli* (WP2 uvrA株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、標準プレート法及びプレインキュベーション法によりAmesらの方法で変異原性を検定した。溶媒としてDMSOを用いた。

1回目の実験はプレート法を用いて20, 100, 500, 2500及び5000  $\mu\text{g}$ /プレートの5用量、2回目の実験はプレインキュベーション法を用いて4, 20, 100, 500及び2500  $\mu\text{g}$ /プレートの5用量で、各用量3枚のプレートを用い、37°Cで48~72時間培養後、復帰変異コロニー数を計数した。

陽性対照試験及び溶媒対照試験も同時に実施した。

用量設定根拠：

結果：結果を次頁以降の表に示した。

検体の析出が、S9 Mixの有無に係らず2500  $\mu\text{g}$ /プレート以上の用量で認められた。

検体処理群において、S9 Mixの有無に係らずいずれの菌株、いずれの用量においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群として用いたMNNG (N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、2-AA (2-アミノアントラセン)、AAC (9-アミノアクリジン)、NOPD (4-ニトロ-o-フェニレンジアミン) 及びN-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO) ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表1. 復帰変異試験成績 (1回目の実験; プレート法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mi x	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)		-	106	16	31	25	12	
検 体	20	-	107	14	28	24	11	
	100	-	102	13	30	26	8	
	500	-	89	13	25	29	10	
	2500	-	75 <sup>P</sup>	14 <sup>P</sup>	25 <sup>P</sup>	23 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>	
	5000	-	47 <sup>P</sup>	7 <sup>P</sup>	25 <sup>P</sup>	18 <sup>P</sup>	5 <sup>P</sup>	
陽性 対照	MNNG	5.0	-	790	660	NT	NT	NT
	2-AA	2.5	-	NT	NT	NT	NT	NT
	AAC	100	-	NT	NT	NT	NT	425
	NOPD	10	-	NT	NT	NT	685	NT
	4-NQO	5.0	-	NT	NT	591	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)		+	112	15	37	36	11	
検 体	20	+	120	19	30	33	10	
	100	+	102	15	30	38	9	
	500	+	109	15	36	35	12	
	2500	+	92 <sup>P</sup>	12 <sup>P</sup>	32 <sup>P</sup>	36 <sup>P</sup>	6 <sup>P</sup>	
	5000	+	77 <sup>P</sup>	9 <sup>P</sup>	28 <sup>P</sup>	28 <sup>P</sup>	5 <sup>P</sup>	
陽性 対照	2-AA	2.5	+	797	166	NT	804	130
		60	+	NT	NT	238	NT	NT

<sup>P</sup>: 検体の析出を認める.

NT: 試験を行っていない.

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AAC: 9-アミノアクリジン

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

4-NQO: N-ニトロキノリン-N-オキシド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASFアグロ株式会社にある。

表2. 復帰変異試験成績 (2回目の実験: プレインキューベーション法)

[数値は3枚のプレートの平均値]

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)		—	1	21	27	29	8	
検 体	4	—	109	17	23	27	10	
	20	—	108	18	25	30	10	
	100	—	112	18	22	27	8	
	500	—	95	16	22	26	9	
	2500	—	97 <sup>P</sup>	16 <sup>P</sup>	22 <sup>P</sup>	20 <sup>P</sup>	7 <sup>P</sup>	
陽性 対照	MNNG	5.0	—	616	574	NT	NT	NT
	2-AA	2.5	—	NT	NT	NT	NT	NT
	AAC	100	—	NT	NT	NT	NT	419
	NOPD	10	—	NT	NT	NT	647	NT
	4-NQO	5.0	—	NT	NT	535	NT	NT
溶媒対照 (DMSO)		+	123	17	34	39	11	
検 体	4	+	109	15	27	34	9	
	20	+	113	16	21	35	9	
	100	+	100	14	21	30	9	
	500	+	102	13	21	29	7	
	2500	+	104 <sup>P</sup>	13 <sup>P</sup>	14 <sup>P</sup>	21 <sup>P</sup>	6 <sup>P</sup>	
陽性 対照	2-AA	2.5	+	577	163	NT	595	114
		60	+	NT	NT	243	NT	NT

<sup>P</sup>: 検体の析出を認める.

NT: 試験を行っていない.

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AAC: 9-アミノアクリジン

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

4-NQO: N-ニトロキノリン-N-オキシド



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた毒性試験

#### (1) 3.3%粒剤

##### 1) 急性毒性試験

##### 1-1) オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F-1)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：3.3%粒剤〔組成〕有効成分；  
鋳物質微粉等；

試験動物：Wistar 系ラット (CrI:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR), 雄 8~14 週齢/雌 14~18 週齢,  
体重：雄 227~232g/雌 180~185g, 1 群雌雄各 3 匹

試験期間：2000mg/kg 投与群；14 日間観察

方法：OECD 423 (1996 年 3 月 22 日)

検体を蒸留水に懸濁し、1 回強制経口投与した。投与前に 16 時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を各投与群について 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日)、  
その後は 7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につ  
いて、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状を認めず
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡及び中毒症状は観察されず、体重及び剖検所見における異常は認められな  
かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1-2) オリサストロピン粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-2)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)  
[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：3.3%粒剤〔組成〕有効成分；  
鋳物質微粉等；

試験動物：ウイスター系ラット(Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR),  
雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢,  
体重：雄 249~271g/雌 201~224g, 1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を蒸留水に懸濁し、刈毛した胴体の背部/背側部の皮膚に適用し、半閉鎖性の包帯で覆った。適用 24 時間後に適用部位を温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状、適用部位の異常及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時、投与 7 及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状を認めず
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡及び中毒症状は観察されず、体重及び剖検所見における異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1-3) オリサストロビン粒剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 F-3)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：3.3%粒剤〔組成〕有効成分；  
鋳物質微粉等；

試験動物：ウィスター系ラット(CrI:WI(Glx/BRL/HAN)BR)，1群雌雄各5匹，  
試験開始時約8~9週齢，雄体重196.0~209.0g，雌体重145.3~155.5g

試験期間：14日間観察

試験方法：試験はOECD Guidelines, method 403, EU Commission Directives 92/69 EEC  
及びEPA Guidelinesに基づいて実施した。検体を粉碎して粉塵を発生させ、4  
時間鼻部暴露させた。

暴露空気をガラス繊維捕集板を用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を  
求めた。

		測定 1	測定 2
暴露条件；	実測濃度(mg/L)	5.3	
	名目濃度(mg/L)	249.0	
	粒子径分布(%)；29.5( $\mu\text{m}$ )*	12.35	5.25
	18.2	0.72	2.65
	8.5	8.32	4.90
	5.5	28.85	24.09
	2.8	33.80	39.22
	1.2	13.01	16.77
	<1.2	2.96	7.11
	空気力学的質量粒子径( $\mu\text{m}$ )	6.4	4.5
	呼吸可能な粒子(<3 $\mu\text{m}$ )の割合	22%	34%
	チャンパー容積(L)	55	
チャンパー内通気量(L/分)	1.5		
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露		

\*空気力学的有効切断等価径(EACD,  $\mu\text{m}$ )

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、臨床症状及び生死について観察した。体重測定は暴露前、暴露後7日及び14日目に行った。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：試験の結果を次頁の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.3
LC <sub>50</sub> (mg/L) (*95%信頼限界) (**99%信頼限界)	雄 : >5.3mg/L* 雌 : >5.3mg/L* 雌雄計 : >5.3mg/L**
死亡開始及び終了時間	死亡を認めず
症状発現及び消失時間	暴露1時間後より発現 暴露4日後消失*
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.3

\*: 投与2,3日後の臨床観察は行わなかった。

臨床症状として、呼吸亢進、立毛、被毛の汚れが暴露1日後まで観察された。肉眼的病理検査では、雌雄何れにも異常所見は認められず、体重増加に対する影響も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) オリサストロピン粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 F-4)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：3.3%〔組成〕有効成分；

鉱物質微粉等；

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ，5 ヲ月齡，

体重；雌 3.19~3.48kg，雌 3 匹

試験期間：7 日間観察

方法：蒸留水で湿らせた検体 0.5g を刈毛した動物の脇腹の上部 3 分の 1 の皮膚(約 2.5cm 四方)に 4 時間，半閉鎖貼付した。貼付終了後，皮膚に残った検体はポリエチレングリコール(Lutrol)及びポリエチレングリコール(Lutrol)/水(1:1)で洗浄した。

試験項目：試験パッチ除去 1，24，48，72 時間及び 7 日後に貼付部位の刺激性変化(紅斑，痂皮形成及び浮腫)の有無等を観察し，OECD ガイドライン 404 及び EEC directive 92/69，L 383A，B. 4 に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。なお，3 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の 93/21/EEC の基準に従い，総平均値は 24，48，72 時間の採点に基づき算出した。

動物番号	項目	最高 採点	観察時間					平均 (24-72hr)	採点の 最高値
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日		
1	紅斑	4	1	0	0	0	0	-	-
	浮腫	4	0	0	0	0	0		
2	紅斑	4	1	1	2	1	0		
	浮腫	4	0	0	0	0	0		
3	紅斑	4	1	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0	0		
合計	紅斑	12	3	1	2	1	0		
	浮腫	12	0	0	0	0	0		
平均	紅斑	4	1.0	0.3	0.7	0.3	0	0.4	2 (48 時間後)
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0.0
合計		8	1.0	0.3	0.7	0.3	0.0	0.4	-

投与終了 1 時間後に全例に軽度の紅斑が現れ，2 例は 24 時間後には消失した。

1 例は 48 時間後にはっきりした紅斑に変化したが 72 時間後には軽度になり，7 日後には消失した。

以上の結果から，検体はウサギの皮膚に対し刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2-2) オリサストロピン粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 F-5)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：3.3%〔組成〕有効成分；  
賦物質微粉等；

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ，5～6 ヶ月齢，  
体重：雄 2.79～3.38kg，雌 3.72kg，雄 2 匹，雌 1 匹

試験期間：7 日間観察(雌雄各 1 例)，14 日間(雄 1 例)

方法：検体 0.1mL(約 65mg)を右眼瞼の結膜のうに 1 回適用し，左眼を無処理対照とした。適用した検体は適用 24 時間後(読み取り 24 時間前)に水で洗い落とした。

試験項目：投与 1，24，48，72 時間，7 及び 14 日後に角膜，結膜及び虹彩の刺激性変化を観察し，OECD ガイドライン 405 及び EEC L 383A，B.5 に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。なお，3 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の EEC の基準 93/21 に従い，平均値は 24，48，72 時間の採点に基づき算出した。

検体の眼瞼結膜のうへの 1 回適用により，角膜，虹彩，結膜に反応が観察され幾つかの症状も認められた。これらの症状は 1 例を除き適用 7 日後には消失した。残る 1 例も 14 日後には症状は消失した。

以上の結果から，検体はウサギの眼粘膜に対してわずかな刺激性があると判断された。

(申請者注：Draiz 法によると評点が 15～30 が刺激物に相当することから，検体は刺激物に該当する。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

動物番号	項目	最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7日	14日	平均 (24-72hr)	採点の 最高値			
非洗眼群	1	角膜混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0	-	-	
			面積	4	0	4	4	3	3	0			
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0			0
		結膜	発赤	3	2	3	3	3	2	0			
			浮腫	4	2	3	3	3	1	0			
	分泌物		3	1	3	2	1	1	0				
	合計評点 <sup>1)</sup>		110	10	43	36	29	23	0				
	2	角膜混濁	程度	4	0	0	1	1	0	-			
			面積	4	0	0	4	2	0	-			
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-			
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0	-			
			浮腫	4	2	2	1	1	0	-			
	分泌物		3	0	2	1	1	0	-				
	合計評点 <sup>1)</sup>		110	8	12	28	18	0	-				
	3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	-			
面積			4	0	0	0	0	0	-				
虹彩		2	0	0	0	0	0	-					
結膜		発赤	3	2	2	1	1	0	-				
		浮腫	4	2	1	1	1	0	-				
	分泌物	3	1	1	2	1	0	-					
合計評点 <sup>1)</sup>		110	10	8	8	6	0	-					
3匹の平均	角膜混濁	程度	4	0.0	0.3	0.7	0.7	0.3	0	0.6	1		
		面積	4	0.0	1.3	2.7	1.7	1.0	0	1.9	4		
	虹彩		2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0	0.1	1		
	結膜	発赤	3	2.0	2.3	2.0	2.0	0.7	0	2.1	3		
		浮腫	4	2.0	2.0	1.7	1.7	0.3	0	1.8	3		
		分泌物	3	0.7	2.0	1.7	1.0	0.3	0	1.6	3		
	合計評点 <sup>1)</sup>		110	9.3	21.0	24.0	17.7	7.7	0	-	-		
症 状			-	DB	SR, S DB	SR, S DB	LH, SD	-	-	-			

合計評点<sup>1)</sup> = 角膜混濁(程度評点 × 領域評点 × 5) + 虹彩(評点 × 5) + 結膜((発赤評点 + 浮腫評点 + 分泌物評点) × 2)

SR: 眼瞼のわずかな凹み

LH: 眼瞼縁の脱毛

S: 化膿

DB: 充血

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

### 3) 皮膚感作性試験

オリサストロビン粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 F-6)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：3.3% [組成] 有効成分；  
鉱物質微粉等；

試験動物：Hartley 系 (Hsd Poc:DH(SPF)) 雌モルモット，約 7 週齢，体重 326～446g，対照群 10 匹，試験群 20 匹

試験期間：48 時間観察

試験方法：[Buehler Test 改変法；9 回感作]  
用量設定；

陽性対照：試験結果の信頼性を検討するため，BASF 毒性研究所では感作性既知の陽性対照物質 alpha-hexylcinnamaldehyde 85%原体を用いた試験を 1 年に 2 回定期的に実施していることから，本試験と平行した陽性対照試験は実施されていない。

経皮感作：検体 60%懸濁液 0.5mL を腹側部の皮膚に 6 時間閉鎖貼付した後，蒸留水で洗い流した。この経皮感作を，1 週間 3 回；同じ部位に 0～2 日，7～9 日，14～16 日，合計 9 回行った。担体に使用した蒸留水は試験の結果に影響しないと考えたことから，対照群の動物には処理しなかった。

惹起：9 回目の感作から 13 日後に検体の 25%懸濁液 0.5mL を試験群及び対照群の動物の刈毛した右腹側部の皮膚に 6 時間閉鎖貼付し，蒸留水で検体を除去した。

#### 観察：

惹起のためのパッチ除去後 24 及び 48 時間に，適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し，Magnusson 及び Kligman の基準\*に従って以下のように判定した。(\* The Identification of Contact Allergens by Animal Assay. The Guinea Pig Maximization Test. J. Invest. Dermatol. 52, 268-276(1969))

0：反応を認めず

1：不連続性あるいはムラのある紅斑

2：中等度で連続性の紅斑

3：重度の紅斑及び腫張



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

結 果：試験の結果を以下の表に示す。

9 回の経皮感作で試験群の動物に観察された皮膚反応を下記の表に示す。

感 作	20 例中に観察された皮膚反応
1 回目	5 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
2 回目	
3 回目	皮膚反応を認めず
4 回目	5 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
5 回目	3 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
6 回目	皮膚反応を認めず
7 回目	2 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
8 回目	1 例に不連続性あるいはムラのある紅斑
9 回目	皮膚反応を認めず

皮膚感作性試験〔Buehler Test 改変法；9 回感作〕結果

表 1. 検体の試験結果

	感 作	惹 起	供 試 動物数	感作反応動物数										陽性動物数 (24 及び 48 時 間の合計)
				24 時間					48 時間					
				皮膚反応スコア					皮膚反応スコア					
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
試験群	60%検体	25%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
対照群	—	検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10

表 2. 陽性対照の試験結果\*1

		供 試 動物数	感作反応動物数		陽性動物数 (24 時間と 48 時間の合計)
			24 時間	48 時間	
惹 起 後	10% 陽性対照	20	5/20	1/20	5/20
	溶媒対照	10	0/10	0/10	0/10
再惹起後	15% 陽性対照	20	16/20	14/20	16/20
	溶媒対照	10	0/10	0/10	0/10

\*1. 1999 年 12 月 8 日～2000 年 1 月 14 日実施

注 2. 陽性対照：Alpha-Hexylcinnamaldehyde 85%原体

溶媒対照：ポリエチレングリコール[Lutrol E400 DAB]

惹起においては対照群及び試験群の動物にいかなる皮膚反応も認められなかった。  
試験動物の体重増加量は、試験期間を通じて予測された範囲内であった。

従って、検体は 9 回感作による Buehler Test 改変法において皮膚感作性は陰性と判断された。